

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE DE BEL-AIR

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR : F. MOREL

MÉLANCOLIE ET FONCTION CORTICO-SURRÉNALE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles-Henri TABAN

de

GENÈVE (Suisse)

Thèse n° 2403

PARIS
Gaston DOIN et C^{ie}, Editeurs
1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

CLINIQUE PSYCHIATRIQUE DE BEL-AIR

PROFESSEUR : F. MOREL

MÉLANCOLIE ET FONCTION CORTICO-SURRÉNALE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles-Henri TABAN

de

GENÈVE (Suisse)

Thèse n° 2403



PARIS

Gaston DOIN et C^{ie}, Editeur

1957

*La Faculté de Médecine sur le préavis de Monsieur le
Professeur F. Morel, autorise l'impression de la présente
thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les
propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 3 octobre 1956.

Le Doyen :
Eric MARTIN.

Thèse N° 2403

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS.

A MA FEMME.

A MA FAMILLE.

AVANT-PROPOS

Que mon cher Maître, Monsieur le Professeur Ferdinand MOREL, veuille trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour avoir bien voulu inspirer cette thèse et la diriger en me faisant bénéficier avec bienveillance de ses très grandes connaissances.

Mes sentiments de gratitude s'adressent également à mon ami le Docteur Gaston GARRONE pour son aide précieuse.

Je remercie aussi le Docteur SANZ, directeur du laboratoire central de l'Hôpital cantonal de Genève, et Messieurs A. CHARRIERE et W. LABHART, du laboratoire de la clinique de Bel-Air, pour les différents dosages humoraux et hormonaux dont ils se sont aimablement chargés.

INTRODUCTION

Nos connaissances sur la mélancolie, qui est un syndrome plutôt qu'une maladie, sont encore très incomplètes. L'étiologie et la pathogénèse restent d'une compréhension difficile. Les bonnes descriptions cliniques, par contre, ne manquent pas. Elles révèlent, entre autres, des troubles du sommeil, de l'appétit, de l'humeur, qui font penser à des modifications fonctionnelles où l'hypothalamus jouerait un rôle important.

Les relations entre la mélancolie et le système endocrinien ont été signalées par plusieurs auteurs. L'essentiel de ce travail consiste en une étude de la fonction des glandes cortico-surrénales chez des malades dont les symptômes de dépression ont entraîné l'hospitalisation en clinique psychiatrique.

La fonction cortico-surrénale a été examinée au moyen de dosages des 3 alphastéroïdes, des corticoïdes, des 17-cétostéroïdes dans l'urine et de tests de Thorn à l'A.C.T.H.

Une étude bibliographique des travaux récents consacrés aux relations entre surrénales et dépressions précède la description détaillée des techniques de laboratoire utilisées.

Les malades ont été divisés en quatre groupes détermi-

nés par les symptômes cliniques. Les résultats de laboratoire sont donnés à la suite de ceux-ci.

Quelques résultats d'autres examens biochimiques complémentaires sont brièvement notés avant la discussion et les conclusions.

CHAPITRE PREMIER

1. *Travaux antérieurs sur le rôle des surrénales dans la mélancolie.*

De très nombreux auteurs ont signalé que des troubles mentaux peuvent survenir à la suite de dysfonctions surrénales, aussi bien dans l'hypo que dans l'hyperfonction. On a également décrit des troubles mentaux apparaissant au cours de traitement à l'A.C.T.H. ou à la cortisone. L'électro-choc souvent si efficace dans la mélancolie dite d'involution occasionne, dit-on, des perturbations endocrinienne et particulièrement des changements dans le taux d'excrétion des 17-cétostéroïdes. Les résultats de l'opothérapie surrénale chez les mélancoliques sont très discutés.

Des recherches relativement récentes ont été consacrées à l'étude des réactions surrénales dans la mélancolie. Nous en donnons ci-dessous une brève analyse.

HOAGLAND, MALAMUD, KAUFMANN et PINCUS en 1946 ont trouvé chez dix femmes atteintes « d'involutional depression » un manque de réponse des surrénales aux agressions (stress).

PINCUS, HOAGLAND, FREEMANN, ELMADJIAN, en 1949, ont compté le nombre des lymphocytes sanguins, mesuré l'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes, du potassium, du sodium, de l'acide urique, des corticoïdes réducteurs, de la créatinine, des phosphates, et dosé dans le sang les acides aminés, la glycémie, les phosphatases inorganiques, chez des malades soumis préalablement à quatre tests destinés à induire une stimulation endogène du cortex surrénal. Ces tests ont été : premièrement un test de tolérance au glucose per os (Exton-Rose), deuxièmement une course, troisièmement un jeu, enfin l'administration d'adréno-corticotrophine pituitaire de porc. Il ressort de ces expériences que des malades psychotiques (déments précoces) souffrent d'un certain hypo-

surréalisme, tandis que des « psychonévroses anxieuses » réagissent normalement aux tests, ils ont un fonctionnement apparemment parfaitement normal de leur cortex surrénal. Malheureusement ces résultats sont difficilement interprétables, car les descriptions cliniques sont trop sommaires pour qu'il soit possible d'identifier ces malades anxieux aux mélancoliques. BLEULER formule également cette critique.

CLEGHORN, GRAHAM, CAMPBELL, RUBBE, ELLIOTT et SAF-FRAN, en 1949, ont étudié le fonctionnement du cortex surrénal sur 30 malades atteints de « psychonévrose » et dont le symptôme principal était l'anxiété. Chaque patient a reçu des injections d'A.C.T.H. et des injections de contrôle d'une solution saline isotonique. Comme indice de l'activité du cortex surrénal les auteurs ont mesuré : 1^o l'augmentation des neutrophiles ; 2^o la chute des lymphocytes ; 3^o la chute des éosinophiles ; 4^o l'augmentation du quotient acide urique/créatinine ; 5^o l'augmentation de la sécrétion du potassium et du sodium ; 6^o l'excrétion des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes dans l'urine. Ils arrivent à la conclusion que les réponses obtenues à la suite d'injection d'eau salée isotonique n'ont pas été aussi fortes que celles obtenues par injection d'A.C.T.H. Cependant dans un groupe de malades très anxieux, elles ont été nettement plus fortes que dans un groupe de malades moins anxieux. C'est là une constatation intéressante. On peut émettre la même critique que plus haut sur l'imprécision des descriptions cliniques.

HEMPHILL et REISS pour comprendre comment des mélancoliques qu'ils avaient traités en 1942 par l'A.C.T.H. avaient pu être guéris par ce traitement, ont pratiqué des tests du fonctionnement cortico-surrénal et hypophysaire dans les quatre groupes de malades suivants : 1^o trois hommes atteints d'anxiété ; 2^o quatorze hommes souffrant de dépression ; 3^o vingt-deux femmes souffrant de dépression ; et 4^o huit femmes présentant des réactions affectives mixtes. Voici les tests utilisés : numération des éosinophiles sanguins, quotient acide urique/créatinine, 17-cétostéroïdes urinaires, test de tolérance au glucose, injection intra-musculaires d'A.C.T.H. La répartition des résultats est très dispersée et les auteurs n'ont pu regrouper leurs malades d'après les résultats de laboratoire (1950).

O. LINGJAERDE (1953) a étudié les fonctions surrénales

de malades mentaux par trois tests : 1^o test à l'adrénaline ; 2^o à l'A.C.T.H. ; 3^o de tolérance à l'insuline. Chez les malades déprimés les résultats en ce qui concerne le test à l'A.C.T.H. sont nets : sur 21 cas, 21 ont réagi par une augmentation de l'excrétion des 17-cétostéroïdes. Au test à l'adrénaline sur 22 malades déprimés (les mêmes plus un), 16 ont réagi par une chute importante des éosinophiles sanguins, 5 n'ont pas réagi, 1 a donné un résultat douteux. Les tests à l'insuline ont donné sur 23 malades déprimés (les mêmes plus deux), 8 résultats positifs, 13 négatifs, et deux douteux. Cet auteur a trouvé que les excrétions élevées de 17-cétostéroïdes se sont rencontrées surtout dans les phases aiguës avec anxiété, perplexité, tension et dépression, symptômes du syndrome d'alarme.

R.W. BRYSON et D.F. MARTIN (1954) ont trouvé que les 17-cétostéroïdes d'un malade maniaco-dépressif aux cycles réguliers, suivis sur deux cycles complets, se sont montrés plus élevés dans la dépression et plus bas dans la manie, avec un synchronisme étonnant entre les modifications mentales et endocrines. Le nombre des éosinophiles était plus bas dans la dépression, plus élevé dans la phase maniaque. Mais ces mêmes auteurs rappellent qu'ils ont trouvé chez des femmes déprimées des taux de 17-cétostéroïdes très faibles.

2. Résultats des traitements de mélancolies par l'A.C.T.H.

HEMPHILL et REISS (1942) ont utilisé les premiers l'A.C.T.H. dans quelques cas de mélancolie d'involution. Ces malades ont été choisis parmi ceux à excrétion basse de 17-cétostéroïdes et soumis à un traitement de 2-5 mg. d'A.C.T.H. par 24 heures pendant 15 jours. Sur trois femmes âgées de 60 à 70 ans, déprimées, l'état de la première ne s'est pas modifié, celui de la seconde s'est amélioré et l'excrétion des cortines a augmenté de 100 %, enfin celui de la troisième s'est amélioré considérablement, son excrétion de 17-cétostéroïdes a augmenté de 100 % et celui de la cortine aussi, la malade a pu être considérée comme guérie.

Sur un malade cyclo-thymique, ces auteurs ont remarqué une chute des bétacétostéroïdes et une augmentation de la cortine lors de l'apparition des phases maniaques, et au contraire une chute de la cortine et une augmentation des bétastéroïdes lors de la phase dépressive. Ils ont même cru pouvoir modifier le cycle par des injections d'A.C.T.H.

Ils ont pensé que les cas répondant le mieux à un traitement à l'A.C.T.H. sont ceux chez qui la sécrétion d'A.C.T.H. est faible (excrétion faible de 17-cétostéroïdes). Cependant, dans quelques cas d'épuisement des surrénales l'administration d'A.C.T.H. pourrait entraîner une péjoration.

La conception de REISS en 1953 est encore plus nuancée, il admet que dans les états dépressifs, on peut trouver soit une hypofonction, soit une hyperfonction relative du cortex surrénal et il insiste sur la présence chez ces malades d'un déséquilibre hormonal (hypophysaire, thyroïdien et surrénal). Une correction thérapeutique ne saurait être apportée qu'après détection dans chaque cas du type de déséquilibre (par exemple hyposurrénal, hypothyroïdien ; hypersurrénal, hyperthyroïdien, etc...). Il présente une série de 9 cas où la thérapeutique visant au retour de l'équilibre hormonal a amené la guérison de la dépression.

SPIES (1949) a rapporté l'évolution favorable d'un cas de mélancolie traité par l'A.C.T.H.

Par contre CLEGHORN et coll. (1950) n'ont pas obtenu d'amélioration par l'A.C.T.H., de même que ROME et BRACELAND (1950), dans trois cas de « psychose dépressive d'involution ». RONZONI et TRUFANT (1952) n'ont aussi obtenu que des résultats négatifs. D'autres auteurs encore ont tenté des traitements semblables, comme préparation aux électrochocs : HEMPHILL (1942), déjà cité, CLEGHORN et coll. (1948, 1951), MIKKELSON et HUTCHENS (1948), ALTSCHULE et coll. (1949), PARSON et coll. (1949), STERNJBERG (1952).

Ce dernier rappelle les deux cas de dépression endogène traités sans succès par KORNER et JEPSEN avec 360-440 mg. d'A.C.T.H. pendant 7-10 jours. Lui-même a essayé de traiter plusieurs malades dont trois « névroses anxieuses » et treize « dépressions endogènes » par des doses de 200-215 mg. d'A.C.T.H., sans succès semble-t-il.

KOBBERNAGEL F., P. VESTERGAARD, A. FAURBYE (1953) ont traité 15 femmes psychotiques avec de l'A.C.T.H. intramusculaire ou intra-veineuse. Dans un cas de dépression endogène, ils n'ont observé aucune amélioration. Dans un deuxième cas, à forme stuporeuse, l'amélioration notée a cessé avec le traitement. Chez une malade de 63 ans, diagnostiquée psychose d'involution. 10 U.I. d'A.C.T.H. intra-veineuses pendant 8 jours ont amené une amélioration clinique et dé-

terminé l'augmentation de l'excrétion des 17-cétostéroïdes de 5 à 19 mg. par 24 heures. L'arrêt du traitement a causé une rechute avec baisse des 17-cétostéroïdes. Une semaine plus tard une augmentation des 17-cétostéroïdes a coïncidé avec une amélioration spontanée. Chez une malade de 66 ans, psychose d'involution, l'administration d'A.C.T.H. par voie intra-musculaire pendant 16 jours n'a pas réussi à modifier l'état mental.

De tous ces travaux se dégage la nette impression que les surrénales sont impliquées dans les syndromes mélancoliques de façon directe ou indirecte. Cependant leur rôle est encore mal précisé.

CHAPITRE 2. — CHOIX DES CAS

Tous les malades examinés présentaient des symptômes de mélancolie, symptômes qui avaient motivé leur hospitalisation à la clinique psychiatrique de Bel-Air. Presque tous ont présenté à un moment donné un danger pour eux-mêmes en raison de leurs idées de suicide, certains ont fait un ou plusieurs tentamen.

Suivant des critères cliniques ces malades ont été répartis dans les quatre groupes suivants :

I. *Psychoses maniaco-dépressives, en phase dépressive.*

Chaque malade a souffert au moins d'un épisode maniaque.

II. *Mélancolies récidivantes.*

Aucun de ces malades n'a présenté d'épisode maniaque. Un seul d'entre eux n'en est qu'à son premier épisode de mélancolie. Les principaux symptômes notés seront énumérés au chapitre 4, dans l'ordre de fréquence.

Il ne s'agissait dans aucun cas de dépression réactionnelle, mais de troubles endogènes d'origine non déterminée.

III. *Syndromes de Cotard.*

Le syndrome décrit par COTARD en 1880 se retrouvait chez tous les malades de ce groupe.

IV. *Mélancolies compliquées.*

Ces malades souffraient d'affections modifiant le tableau

clinique et qui étaient peut-être en partie causes de la mélancolie.

Au chapitre 4 la fréquence des symptômes les plus constants sera donnée, groupe après groupe, avant les résultats de laboratoire.

CHAPITRE 3. — EXAMEN DE LA FONCTION CORTICO-SURRÉNALE

1. a) *Signification biologique des stéroïdes urinaires.*

Les 17-cétostéroïdes sont constitués essentiellement par l'androstérone et l'étiocolanolone, d'origine testiculaire et surrénale, la déhydro-épiandrostérone, l'i-androstanolone, ainsi que l'11-hydroxy-androstérone et l'11-céto-étiocolanolone, ces quatre dernières d'origine exclusivement surrénale. Ils dérivent de la testostérone d'une part et de la fraction androgénique des hormones cortico-surrénales d'autre part. Leur taux nous renseigne sur le fonctionnement testiculaire et cortico-surrénal.

Les 3 α stéroïdes renferment exclusivement des stéroïdes glycuco-conjugués, cétoniques et alcooliques non cétoniques, d'origine testiculaire et surrénale chez l'homme, ovarienne et surrénale chez la femme. Leur taux urinaire nous renseigne sur le fonctionnement de ces deux glandes ; il donne également des indications sur le cycle menstruel, dont il n'est pas question ici (pour cette raison les urines ont toujours été recueillies en phase folliculaire, chez la femme jeune).

Les corticoïdes formaldéhydogènes sont les métabolites urinaires de nombreux stéroïdes cortico-surrénaux à 21 atomes de carbone ayant en commun une chaîne alphacétolique et la propriété de libérer de l'aldéhyde formique sous l'action oxydante de l'acide periodique. Leur taux urinaire est un témoin de l'activité de la cortico-surrénale.

b) *Signification des tests de Thorn à l'A.C.T.H.*

Le fonctionnement de la cortico-surrénale est sous la dépendance de l'antéhypophyse qui sécrète une cortico-stimuline (hormone adrénocorticotrope ou A.C.T.H.). On a cru qu'il s'agissait d'une hormone protéinique, mais le principe actif n'est pas lié à la molécule de protéine. Il s'agit vraisem-

blement d'un polypeptide qui n'a pas encore pu être isolé.

L'injection de cette hormone permet de déceler les possibilités fonctionnelles de la cortico-surrénale, en mesurant l'augmentation des excrétions des produits seconds des hormones sécrétées sous son influence. La qualité de cette augmentation révèle l'intégrité de la glande.

c) *Signification du test à l'épinéphrine.*

Disons d'emblée que les interprétations sur la signification de ce test sont très diverses. C'est dire que le mécanisme grâce auquel une injection d'épinéphrine détermine une chute des éosinophiles est mal connu. On admet généralement que l'épinéphrine agit par l'intermédiaire de l'hypophyse : on sait en effet qu'elle entraîne une augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H. et de LH (lutéo-stimuline). Le test à l'épinéphrine est donc généralement considéré comme un test de fonctionnement hypophysaire.

d) *Autres examens de laboratoire.*

Au cours du travail, j'ai été amené à demander des examens biologiques complémentaires, pour éviter les causes d'erreur, dans la mesure du possible. Les résultats en seront brièvement rapportés.

On sait qu'un apport calorique insuffisant a des répercussions sur l'élimination des métabolites cortico-surrénaux. En 1941 FRAZER, FORBES, ALBRIGHT, SULKOVITCH, REIFENSTEIN ont trouvé des taux de 17-cétostéroïdes urinaires abaissés dans des cas de malnutrition, d'anorexie nerveuse, de débilité physique d'étiologie variée, de maladies hépatiques, d'hypothyroïdisme, etc... D'autre part LANDAU et coll. (1948) ayant soumis trois hommes et une femme obèse à un régime de famine ont observé après quatre jours déjà une chute de 50 % du taux des 17-cétostéroïdes.

Le refus de nourriture est un symptôme fréquent chez les mélancoliques. Afin de m'assurer que les malades testés n'étaient pas insuffisamment nourris j'ai demandé entre autres au Dr SANZ de pratiquer des examens des protéines sériques.

En plus des examens de routine j'ai pratiqué encore, avec l'aide du Dr ADÉ, quelques tests cutanés témoins du degré de sudation et de sécrétion sébacée de quelques malades.

2. Techniques employées.

a) 17-cérostéroïdes.

Les taux de 17-cétostéroïdes neutres ont été déterminés par la méthode de CALLOW modifiée, telle qu'elle est employée depuis plusieurs années par le Dr GARRONE au laboratoire de la Clinique Universitaire de Psychiatrie de Bel-Air.

Après hydrolyse chlorhydrique des urines, on procède à une extraction par l'éther. Les extraits lavés sont évaporés à sec au bain-marie à 40°. L'extrait sec est repris par l'alcool. La réaction colorée de ZIMMERMAN, caractéristique du groupe cétone est obtenue par adjonction de dinitrobenzène en milieu fortement alcalin. Le maximum de la coloration violette se développe à la température de 26° après 75 minutes. Après dilution par l'éthanol absolu, on prend les mesures au spectrophotomètre à 470-510 et 550 m μ en appliquant l'équation de correction de ALLEN afin d'éliminer les interférences, dues aux chromogènes, dans la coloration. Les résultats sont exprimés en mg. de 17-cétostéroïdes et sont calculés par rapport à un étalonnage fait avec l'androstérone pure pour chaque série colorimétrique. Les mesures sont prises sur un triple échantillon.

b) 3 α stéroïdes.

Pour la détermination des 3 α stéroïdes la méthode de JAYLE et CRÉPY a été utilisée : extraction des urines en milieu fortement alcalin par le nor-butanol dans un appareil à rotation. Les extraits butyliques lavés par une solution alcaline et de l'eau distillée sont évaporés à sec à pression réduite dans un bain-marie ne dépassant pas 70°. L'extrait sec est repris dans l'éthanol et des prises d'essai sont pipetées dans des éprouvettes. On obtient la réaction colorée par adjonction de naphthorésorcine en milieu sulfurique et chauffage pendant 30 minutes au bain-marie à 100°. L'acide glycuronique donne une coloration violette. Après refroidissement le produit coloré est extrait à l'éther et transféré dans les tubes du spectrophotomètre. Les mesures sont prises à 665 m μ . Les densités optiques obtenues sont rapportées à l'étalonnage établi pour chaque série colorimétrique avec une solution pure de d-gly-

curone. Les résultats sont exprimés en mg. d'un stéroïde à 21 atomes de carbone.

Les mesures sont prises sur un triple échantillon.

c) *Corticoïdes.*

Nous avons appliqué pour le dosage des corticoïdes formaldéhydrogènes la technique de DAUGHADAY modifiée. Après hydrolyse enzymatique des urines par les ferments du suc gastrique d'escargots (HENRI et JARRIGE, JAYLE, les urines sont extraites par le chloroforme. Cet extrait est lavé et évaporé à sec à pression réduite au bain-marie, à 60°. L'extrait est repris par l'acide acétique et l'eau distillée. Les corticoïdes sont oxydés par l'adjonction d'acide periodique et libèrent la formaldéhyde, qui après une micro-distillation est recueillie sur du sulfite de soude. Les réaction colorée s'effectue en ajoutant à cette solution de l'acide chromotrope en milieu sulfurique. On chauffe au bain-marie à 100° pendant 30 minutes. Après refroidissement on mesure la coloration violette obtenue dans le spectrophotomètre à 570 m μ . Les densités optiques sont rapportées à celles d'une solution de formaldéhyde obtenue à partir de l'hexaméthylène tétramine. Les résultats calculés sont exprimés en mg. d'un stéroïde à 21 atomes de carbone. Les mesures sont prises par un triple échantillon.

Toutes les mesures ont été prises au spectrophotomètre de Coleman Universal mod. 14.

d) *Créatinine.*

Des déterminations de la créatinine sur chaque échantillon d'urine de 24 heures ont permis un contrôle supplémentaire de la minutie des prélèvements dont dépend, pour une très grande part, la valeur des résultats. En effet, les taux de créatinine urinaire sont remarquablement constants pour chaque individu. Les taux de créatinine urinaire s'étant souvent révélés très faibles, des dosages de la créatinine sanguine ont été demandés au laboratoire central de l'hôpital cantonal de Genève, comme contrôles. Tous les cas à créatinurie basse ont montré une créatininémie également abaissée, ce qui permet d'éliminer la possibilité d'erreur de prélèvement.

e) *Technique des tests de Thorn à l'A.C.T.H.* (1).

Ces tests ont été pratiqués selon une technique d'administration intra-veineuse de l'A.C.T.H. Technique plus exacte que celle par administration par voie intra-musculaire. L'action sur les surrénales est plus directe, plus constante. Les causes d'erreur due à une résorption plus ou moins complète et rapide sont ainsi éliminées, c'est pourquoi de nombreux auteurs la préfèrent (2).

Voici le détail de la technique employée : les malades sont placés dans une chambre à un lit, sous la surveillance constante d'un infirmier. *Le premier jour* : prélèvement des urines de 24 heures, de 8 heures du matin à 8 heures du matin le lendemain. *Deuxième jour* : contrôle du nombre des éosinophiles sanguins à 8 h., puis à 12 heures et à 16 heures. Dès 8 heures, mise en train d'un goutte à goutte intra-veineux d'un litre de sérum physiologique ordinaire additionné de 20 mg. de cortrophine *Organon* (A.C.T.H.). La vitesse du débit est constante et calculée de façon à ce que la dernière goutte tombe à 16 heures, à quelques minutes près. Toutes les urines, dès 8 heures du matin et pendant les 12 heures suivantes, sont recueillies pour les dosages. L'infirmier note au fur et à mesure les modifications qui peuvent se produire dans l'état du malade et contrôle température, pouls et tension artérielle, plusieurs fois par jour. *Troisième jour* : comme pour le deuxième. Les urines recueillies au cours des deuxième et troisième jours, soit les urines de 24 heures, sont mélangées pour les dosages. *Quatrième jour* : test à l'épinéphrine, suivant la technique décrite par RECENT, HUME, FORSHAM et THORN en 1950 ; injection de 0,3 mg. d'épinéphrine intra-musculaire à 8 heures ; mesure simultanée du nombre des éosinophiles sanguins, le malade étant à jeun ; nouvelle numération à 12 heures.

La numération des éosinophiles a été pratiquée selon la méthode en usage à Bel-Air : prélèvement à la pulpe digitale

(1) Nous remercions la maison Organon qui nous a fourni l'A.C.T.H. (Cortrophine) nécessaire à nos expériences.

(2) SAYERS et coll. 1949. RENOLD et coll. 1951, MANDEL et coll. 1951, Mc INTOSH et HOLMES, 1951, MARTIN et PATTEE, 1953, THORN et coll. 1953...

de 0,1 cc. de sang, dilué extemporanément à 1 cc. dans une solution spéciale composée de 20 cc. d'acétone, 0,2 gr. de poudre d'éosine et 80 cc. d'eau distillée. Les numérations ont été faites à la cellule de SPENCER.

Un désinfectant (solution de phénylhydrargyre acétique) placé dans les urines recueillies, a évité l'hydrolyse spontanée des stéroïdes conjugués qui risqueraient de modifier les valeurs de 3 α stéroïdes et de corticoïdes. Les urines sont mises au réfrigérateur et les extractions exécutées au plus tard le lendemain du prélèvement.

Les dosages énumérés ci-dessus ont été faits au laboratoire de la clinique de Bel Air sous la direction du D^r CARROUE, sauf les créaticémies.

f) *Cholestérolémie.*

Les dosages ont été pratiqués au laboratoire central de l'hôpital cantonal de Genève selon une méthode colorimétrique basée sur la réaction de LIEBERMANN.

g) *Electrophorèses.*

Elles ont été pratiquées au laboratoire central de l'hôpital cantonal de Genève. La méthode employée est dans les grandes lignes celle décrite par GRASSMANN et HANNING. La coloration se fait à l'amidoschwarz 10 B en ayant soin de décolorer presque complètement le fond. L'évaluation de l'absorption se fait dans l'appareil de lecture Elphor. A la place de l'électrophorèse horizontale les bandes sont disposées sur un chevalet. On dépose le sérum à la distance d'environ 3 cm. au-dessus du sommet de la cathode. Le temps de migration est de 6 h. 1/2 à 7 heures avec un voltage de 300 volts.

h) *Tests cutanés.*

Pour les techniques des tests de sudation et d'excrétion sébacée voir respectivement les travaux de BRUN et ENDERLIN.

CHAPITRE 4. — RÉSULTATS

I. *Psychoses maniaco-dépressives, en phase dépressive.*

Ce groupe réunit 5 malades, 4 femmes et 1 homme, dont les âges s'échelonnent de 33 à 59 ans, avec un âge moyen de 48 ans.

Des antécédents héréditaires de cyclothymie ont été découvert dans 4 cas.

L'âge de début des troubles se situe avant 30 ans pour 3 malades et entre 30 et 50 ans pour les 2 autres. Tous ont présenté plusieurs périodes de rémission et au moins un épisode maniaque.

Voici quelques-uns des symptômes les plus habituels chez ces malades, par ordre de fréquence : refus de nourriture, hypomimie, hypocinésie dans tous les cas ; lenteur et pauvreté des idées, anxiété, crainte d'un malheur imminent, interprétations pathologiques, perte des marques extérieures de l'affectivité dans 4 cas ; agitation, plaintes hypochondriaques, rumination mentale dans 3 cas ; idées d'indignité, auto-accusations, tremor dans 2 cas ; enfin négations, idées d'énormité, d'incurabilité dans un cas.

L'état de nutrition de ces malades est satisfaisant, leurs poids vont de 65 à 76 kg. pour des tailles variant de 160 à 163 cm.

Un malade présente un léger hirsutisme.

Voici maintenant les résultats de laboratoire :

La cholestérolémie est élevée dans 3 cas, abaissée dans un. Les valeurs de créatinine dans le sang et les urines ont montré que les prélèvements urinaires ont été corrects.

La réfractométrie donne des valeurs physiologiques de protides totaux (de 6,7 à 8,0 gr. %). Les sérums de 4 malades ont été soumis à une électrophorèse sur papier, les valeurs de l'un sont normales mais on observe chez les 3 autres une inversion du rapport albumine/globuline, avec baisse légère des albumines et augmentation modérée des alpha et surtout des bêta globulines (tableau n° 2).

Métabolites urinaires de la cortico-surrénale (tableau n° 1) :

a) 17-cétostéroïdes totaux :

La méthode utilisée donne comme valeurs moyennes, chez les adultes mâles témoins, de 12 à 15 mg., dans l'urine des 24 heures. Chez des femmes adultes témoins ces valeurs oscillent entre 8 et 11 mg. Comme les résultats varient suivant l'âge des malades, ils ont été appréciés individuellement en tenant compte des travaux de HELLER, SHYPLEY (1951), H. THOMAS et Mc. GAVACK (1951), KOWALEWSKI, RUTMAN et CEBULA (1949), GARRONE (1955). Ils ont ainsi pu être répartis

en valeurs : 1^o élevées ; 2^o physiologiques ; 3^o légèrement abaissées ; 4^o très abaissées.

Pour les 5 malades de ce groupe nous avons trouvé : une valeur élevée, deux physiologiques, deux légèrement abaissées (fig. 1).

b) Les résultats donnés par les 3 *alpha stéroïdes* concordent entièrement avec ceux des 17-cétostéroïdes.

c) *Corticoïdes* :

D'après les travaux de ALBRIGHT, VENNING, THOMAS, FALLOT, les taux de corticoïdes urinaires obtenus par hydrolyse chlorhydrique ne varient pas de la première année de vie jusqu'à la mort. Les résultats observés par la méthode de NORZYMBERSKI, par contre, semblent montrer une diminution de l'excrétion dans la vieillesse (BORTH, LINDER et RIONDEL).

Pour les adultes témoins normaux les valeurs trouvées au laboratoire de Bel-Air oscillent entre 10 et 20 mg.

Les résultats pour ce premier groupe sont : une valeur élevée, deux physiologiques, deux très abaissées.

d) *Tests de Thorn*.

Les deux malades soumis au test de Thorn à l'A.C.T.H. ont réagi par une nette augmentation de l'excrétion des 17-cétostéroïdes, 3 *alpha-stéroïdes* et corticoïdes, augmentation de 100 % et plus (tableau 1).

Dans les deux cas l'administration d'épinéphrine, comme celle d'A.C.T.H. a été suivie d'une chute très importante du nombre des éosinophiles sanguins.

*
* * *

II. *Mélancolies récidivantes* :

Onze malades, dont 7 femmes forment ce groupe. leurs âges s'échelonnent de 40 à 68 ans, avec un âge moyen de 55 ans. On trouve chez les ascendants ou les collatéraux de 8 d'entre eux des cas de dépression. Pour deux malades les troubles sont survenus avant l'âge de 30 ans, pour 4 autres entre 30 et 50 ans et pour les 5 derniers après 50 ans. Dix

malades ont présenté une ou plusieurs rémissions des symptômes de leur affection (soit 91 % des cas). Le onzième a été incorporé à ce groupe vu la similitude symptomatologique, bien qu'il n'ait encore fait qu'une période de maladie.

Les symptômes principaux, dans l'ordre de fréquence, sont les suivants : insomnies dans tous les cas. Lenteur et pauvreté des idées, épisodes d'agitation anxieuse, dans 10 cas. Hypomimie, hypocinésie, perte des marques extérieures de l'affectivité, rumination mentale, dans 9 cas. Refus de nourriture dans 8 cas. Plaintes hypochondriaques, crainte d'un malheur imminent, auto-accusations, idées d'indignité, dans 7 cas. Idées d'incurabilité dans 6 cas, interprétations pathologiques, 5 cas ; tremor dans 4 cas ; hallucinations dans 2 cas ; négations dans deux cas ; idées d'énormité dans un cas.

L'état de nutrition de ces malades est satisfaisant, leurs poids s'échelonnent de 40 à 84 kgs pour des tailles de 148 à 173 cm.

Voici les résultats de *laboratoire* :

La cholestérolémie est augmentée dans 6 cas, très légèrement abaissée dans 2 cas.

A la réfractométrie les protides totaux varient entre 6,3 et 7,3 gr. %, valeurs physiologiques. Les sérums de 7 malades soumis à l'électrophorèse sur papier donnent dans un cas des valeurs normales et dans les autres cas, une inversion du rapport albumine/globuline, sans augmentation nettement préférentielle pour une sorte de globuline (tableau n° 2).

Les valeurs de créatinine urinaires et sanguines montrent que les prélèvements d'urine ont été corrects.

Métabolites urinaires de la cortico-surrénale (voir tableau n° 1).

a) 17-cétostéroïdes totaux :

En pratiquant de la même façon que pour le premier groupe (voir page 20) les valeurs pour les 8 malades testés se répartissent en une élevée, trois physiologiques, trois légèrement abaissées et une très abaissée.

b) Les résultats des 3-*alphastéroïdes* concordent avec ceux des 17-cétostéroïdes.

c) *Corticoïdes* :

Ces 8 malades donnent deux valeurs élevées, deux phy-

siologiques, trois légèrement abaissées et une très abaissée (voir aussi page 20).

d) *Tests de Thorn* :

Les quatre malades de ce groupe soumis au test de Thorn à l'A.T.C.H. ont réagi par une nette augmentation de l'excrétion des 17-cétostéroïdes des 3- α stéroïdes et des corticoïdes urinaires. L'administration d'épinéphrine comme celle d'A.C.T.H. a été suivie chez ces quatre patients d'une chute très importante du nombre des éosinophiles sanguins.

TABLEAU 1. — *Métabolites urinaires de la cortico-surrénale*

TABLEAU I

Premier groupe : <i>Psychoses maniaco dépressives, phase dépressive</i>								
	Sexe	Année de naissance	17-cétostéroïdes urinaires (24 h.)		3 α stéroïdes urinaires (24 h.)		Corticoïdes urinaires (24 h.)	
			Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
			Test de (ACTH) mg.	Thorn (ACTH) mg.	Test de (ACTH) mg.	Thorn (ACTH) mg.	Test de (ACTH) mg.	Thorn (ACTH) mg.
Gr. I	Femme...	1897	5,48		7,88		5,4	
	Femme...	1898	5,88		7,95		5,8	
	Homme...	1908	12,88	26,32	15,0	39,0	29,0	73,8
	Femme...	1910	12		12,22		14,76	
	Femme...	1922	7,81	23,1	12,24	25,7	15,48	30,0
Deuxième groupe : <i>Mélancolies récidivantes</i>								
Gr. II	Femme...	1887	3,5		10,0		8,54	
	Homme...	1890	7,1	17,4	7,3	19,0	10,8	54,6
	Homme...	1893	6,83	15,31	8,1	16,25	10,92	39,9
	Femme...	1898	7,02		7,61		8,98	
	Homme...	1904	11,4	32,2	13,8	17,4	19,0	37,7
	Femme...	1905	19,5		22,46		13,0	
	Femme...	1907	5,88		15,52		15,47	
	Femme...	1915	6,95	30,88	15,8	19,8	26,0	31,0

*
* *

III. *Syndromes de Cotard* :

Ce groupe est composé de 8 malades, dont 7 femmes. Leurs âges s'échelonnent de 62 à 82 ans, avec un âge moyen de 72 ans. Dans 7 cas existent des ascendants ou des collatéraux ayant souffert de dépression grave. L'âge de début des troubles se situe entre 30 et 50 ans dans un cas, dans les 7 autres il est de plus de 50 ans. Trois malades ont présenté une ou plusieurs rémissions (soit le 38 % des cas).

Voici l'ordre de fréquence des symptômes principaux :

Idées d'énormité, d'incurabilité, d'indignité, interprétations pathologiques, crainte d'un malheur imminent, auto-accusations, perte des marques extérieures de l'affectivité, insomnies, épisodes d'agitation anxieuse : symptômes présents dans tous les cas ; rumination mentale, plaintes hypochondriaques, hypominie, hypocinésie, refus de nourriture, dans 7 cas ; négations dans 6 cas ; lenteur et pauvreté des idées dans 5 cas ; tremor, hallucinations dans 4 cas.

L'état de nutrition de ces malades est juste satisfaisant, leurs poids vont de 37 à 87 kg. pour des tailles de 141 à 172 cm.

Chez ces malades la pilosité axillaire et pubienne est nulle ou très clairsemée et la peau un peu sèche. Trois malades présentent une hypertension artérielle modérée (entre 18 et 19 de maxima).

Voici les résultats de *laboratoire* :

La cholestérolémie est augmentée dans 4 cas, normale pour les autres. A la réfractométrie les protides totaux varient entre 5,8 et 7,7 gr. %₀, valeurs physiologiques sauf pour le malade à 5,8 gr. %₀ (un peu abaissée). Les sérums de 7 de ces malades donnent tous à l'électrophorèse sur papier une inversion du rapport albumine/globuline, sans augmentation préférentielle pour une sorte de globuline (augmentation des alpha 1 : 2 fois, des alpha 2 : 4 fois, des bêta : 4 fois, des gamma : 2 fois). (Voir tableau 2).

TABLEAU 2. — *Electrophorèses sur papier*

TABLEAU II

RÉSULTATS MOYENS POUR CHAQUE GROUPE

	Albumines	Globulines totales	Rapport Alb. /Glob.
Pourcent. physiol.....	50-55 %	45-50. %	1,2-1,0
Groupe I	45,0	55,0	0,81
Groupe II	46,0	54,0	0,85
Groupe III	43,1	56,9	0,75
Groupe IV.....	45,9	54,1	0,85

Les valeurs de créatinine urinaires et sanguines ont montré que les prélèvements d'urine ont été exacts.

Métabolites de la cortico-surrénale (tableau 3) :

a) *17-cétostéroïdes totaux* :

En pratiquant comme précédemment, les valeurs obtenues par ces malades se répartissent en trois légèrement et cinq très abaissées.

b) Les résultats donnés par les *3-alphastéroïdes* concordent avec ceux des *17-cétostéroïdes*.

c) *Corticoïdes* :

Dans ce groupe deux malades ont des valeurs légèrement abaissées et les six autres des valeurs très abaissées.

d) *Tests de Thorn* :

Sept des huit malades ont été soumis au test à l'A.C.T.H. Tous ont réagi par une augmentation nette de l'élimination urinaire de *17-cétostéroïdes*, *3-alphastéroïdes* et *corticoïdes*. L'administration d'épinéphrine, comme celle d'A.C.T.H. a été suivie chez tous d'une chute importante du nombre d'éosinophiles sanguins.

*
* * *

IV. *Mélancolies compliquées* :

Ce groupe comprend 5 malades, 3 femmes et 2 hommes, le plus âgé a 85 ans et le plus jeune 50 ans. Age moyen : 73 ans. On retrouve des cas de dépression chez les ascendants et les collatéraux de 3 malades.

Les troubles ont commencé entre 30 et 50 ans dans 2 cas et après 50 ans dans les 3 autres. Trois patients ont présenté des rémissions (soit le 60 % des cas).

Les symptômes de ces malades ont été compliqués chez l'un par une démence sénile au début, chez deux autres par une maladie de Parkinson, chez un autre par de l'alcoolisme et chez le dernier, par une situation sociale impossible.

Leur état de nutrition est satisfaisant, leurs poids varient de 43 à 74 kg. pour des tailles allant de 147 à 176 cm.

Les résultats de laboratoire ont donné des valeurs élevées de cholestérolémie dans 4 cas. L'électrophorèse sur papier des 5 malades (tableau 2) a montré 4 fois une inversion du rapport albumine/globuline, sans augmentation préférentielle d'une sorte de globuline. Dans le dernier cas les valeurs étaient

normales. A la réfractométrie les valeurs des protides totaux étaient physiologiques.

Les dosages de la créatinine dans le sang et dans les urines ont montré que les prélèvements urinaires ont été corrects.

Métabolites de la cortico-surrénale (tableau 3) :

a) 17-cétostéroïdes totaux :

Sur les 3 malades testés, on trouve une valeur élevée et deux très abaissées.

b) Les résultats des 3 *alphastéroïdes* concordent avec ceux des 17-cétostéroïdes.

c) *Corticoïdes* :

Les 3 malades testés donnent : une valeur élevée, une légèrement abaissée, une très abaissée.

d) *Tests de Thorn* :

La seule malade de ce groupe soumise au test à l'A.C. T.H. a parfaitement réagi, par une augmentation de l'excrétion des métabolites urinaires de la cortico-surrénale et une chute des éosinophiles sanguins.

TABLEAU 3. — Métabolites urinaires de la cortico-surrénale
Résultats de quelques examens complémentaires.

TABLEAU III

Troisième groupe : Syndromes de Cotard								
Sexe	Année de naissanc	17-cétostéroïdes urinaires (24 h.)		3 α stéroïdes urinaires (24 h.)		Corticoïdes urinaires (24 h.)		
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	
		Test de Thorn (ACTH)	Test de Thorn (ACTH)	Test de Thorn (ACTH)	Test de Thorn (ACTH)	Test de Thorn (ACTH)	Test de Thorn (ACTH)	
		mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	
Gr. III	Homme...	1872	5,6	26,7	10,1	39,6	11,3	27,3
	Femme...	1875	5,25	17,94	5,5	20,94	6,94	27,72
	Femme...	1881	2,6	7,2	10,15	15,93	7,54	28,9
	Femme...	1882	2,33	17,0	5,61		10,74	49,82
	Femme...	1883	2,84	16,38	10,71	25,14	5,7	23,55
	Femme...	1885	2,54	8,52	4,62	23,73	7,03	30,0
	Femme...	1887	3,42	9,9	4,43	19,05	8,26	53,58
	Femme...	1893	5,38		6,84		5,93	
Quatrième groupe : Mélancolies compliquées								
Gr. IV	Homme...	1870	3,31		12,62		10,82	
	Femme...	1883	8,7	20,24	13,57	28,8	26,19	37,2
	Femme...	1887	4,02		5,51		7,48	

Le contrôle des rations alimentaires mangées par les malades a montré que pour tous, le nombre de calories quotidien était suffisant.

Tous les malades ont été soumis aux épreuves hépatiques habituelles : thymol, formol-gel, céphaline cholestérol, cadmium, Takata. Aucun n'a présenté de trouble susceptible de fausser les résultats des dosages endocriniens. D'ailleurs VOLDET, SCHIFFERLI et GARRONE ont observé au moyen de tests de floculation et détermination de l'acide hippurique après surcharge au benzoate de soude et au glycocole que les fonctions hépatiques sont normales chez les mélancoliques.

Les valeurs de la glycémie chez ces malades ne se sont pas écartées de celles de l'ensemble de la population de la clinique.

Les contrôles de routine de l'azote protéinique total ont donné des résultats dans les limites normales.

Aucun de ces malades ne souffre d'anémie, ou n'est comparable au cas décrit récemment par SMITH.

Je n'ai pas retrouvé l'hypotension artérielle signalée parfois chez ces malades, mais une variabilité tensionnelle souvent importante, et, chez trois malades présentant un syndrome de COTARD une hypertension modérée, entre 18 et 19 de maxima.

Avec l'aide du Dr ADÉ, de la clinique dermatologique de Genève, j'ai appliqué à 12 malades (1 du groupe I, 3 du groupe II, 5 du groupe III, 3 du groupe IV) le test mis au point par BRUN pour mesurer le degré de transpiration. Ces mesures qui ne permettent malheureusement qu'une approximation semblent montrer que tous ces malades transpirent moins que les témoins. De même nous avons examiné la sécrétion sébacée au moyen du test décrit dans la thèse de K. ENDERLIN (papier mis au contact de la peau puis soumis à des vapeurs d'acide osmique, le degré de coloration obtenu est mesuré au colorimètre), chez 14 malades : dans le groupe I le seul malade examiné a montré une hypersécrétion. Dans le groupe II, deux malades sur les quatre examinés ont montré une hypersécrétion. Enfin un malade sur les trois examinés du groupe IV, a montré une hypersécrétion.

On pouvait s'attendre à trouver une hyposécrétion sudoripare. L'excrétion augmentée de sébum chez plus de 40 %

des malades examinés est plus intéressante ; malheureusement cliniquement, ces malades ne forment pas un groupe homogène. La question mériterait cependant d'être reprise sur un plus grand nombre de cas, peut-être s'en dégagerait-il un groupe de mélancoliques biologiquement distinct.

CHAPITRE 5. — DISCUSSION DES RÉSULTATS ET CONCLUSIONS

Remarquons d'emblée que notre échantillonnage de malades est en majorité constitué de femmes, elles sont en plus grand nombre dans les quatre groupes. Cela n'a rien d'étonnant, plusieurs auteurs ont déjà constaté ce fait. Je ne ferai que rappeler les résultats de SOUKHANOFF et GANNOUCHKINE, qui, sur plusieurs milliers de malades psychiatriques trouvent pour les hommes un pourcentage de 3,65 % de mélancoliques, et, pour les femmes un pourcentage de 10,75 %. Les chiffres trouvés à Bel-Air sont très voisins.

Nos malades ont présenté des rémissions dans 100 % des cas pour le groupe I (psychoses maniaco-dépressives), 91 % pour le groupe II (mélancolies récidivantes), 38 % pour le groupe III (syndromes de Cotard), et 60 % pour le groupe IV (mélancolies compliquées). Les malades formant le 38 % du groupe III pourraient représenter une forme de passage entre les groupes II et III. Il est certain en effet que des mélancolies récidivantes peuvent présenter au cours de leur maladie, surtout après un certain temps d'évolution, un syndrome de Cotard.

Le facteur héréditaire joue un rôle important dans les quatre groupes puisque l'on trouve des cyclothymiques dans 80 % des familles des patients du groupe I. On trouve également des cas de dépression dans les familles (ascendants ou collatéraux) dans 73 % des cas du groupe II ; 88 % du groupe III et 60 % du quatrième groupe. Ces pourcentages indiquent qu'un facteur génétique a très probablement été déterminant dans le déclenchement de la maladie.

L'âge moyen des malades va croissant avec les groupes : 48 ans dans le premier, 55 ans dans le second, 72 ans dans le troisième, 73 ans dans le quatrième. On peut comprendre cette gradation si l'on sait que l'âge de début des troubles est plus précoce dans les premiers groupes.

En effet, dans le groupe des maniaco-dépressifs (I), la maladie a commencé avant l'âge de 30 ans dans 60 % des cas. Elle a débuté entre 30 et 50 ans pour un plus petit nombre, soit 40 % des cas. Dans le groupe des mélancolies récidivantes (II), la maladie s'est manifestée avant l'âge de 30 ans pour 18 % des cas, entre 30 et 50 ans pour 36 % des cas et après 50 ans pour 46 % des cas. Dans ce groupe la majorité des malades ont donc été atteints après l'âge de 30 ans. Dans le groupe des syndromes de Cotard (III), seuls un très petit nombre de malades (13 %) ont été atteints entre 30 et 50 ans, tous les autres, soit 87 %, l'ont été après l'âge de 50 ans. Enfin dans le groupe des mélancolies compliquées (IV), les troubles ont débuté entre l'âge de 30 et 50 ans pour 40 % des cas, pour les autres (60 %), ils ont débuté après 50 ans.

L'âge de début des troubles, on le voit, est certainement chez ces malades un caractère sémiologique important.

Le taux de cholestérol sanguin est augmenté dans plus de 65 % des cas examinés ; GEORGI a déjà noté une élévation de la cholestérolémie chez les déprimés (1929, 1934). Il a également remarqué que les dépressions endogènes réagissent anormalement à des surcharges de cholestérol, soit par une augmentation insuffisante ou nulle, soit par une baisse de la cholestérolémie.

Ces expériences ont été complétées par celles de BRUN chez les maniaco-dépressifs (1940).

Le fort pourcentage de malades âgés à cholestérolémie élevée est frappant si l'on admet, d'après les travaux de BERNARD-GRIFFITHS et CARRIER (1954) que les quatre cinquièmes des sujets ayant dépassé la cinquantaine ont des taux de cholestérol sanguins normaux ou au dessous de la normale (1).

Les taux de créatinine mesurés dans le sang et les urines ont montré que les prélèvements urinaires ont été exacts. Ces taux se sont souvent montrés faibles, le plus faible noté dans le sang a été de 0,4 mg. % $\bar{o}$, alors que les valeurs normales sont de l'ordre de 0,7 à 1,2 mg. % $\bar{o}$. Il est tentant de mettre en parallèle cet abaissement avec l'hypocinésie souvent observée chez nos malades, la créatinine étant le témoin du métabolisme musculaire.

(1) D'après une statistique de 100 cas d'un hospice de vieillards.

Les protides totaux du sérum sanguin restent dans les normes physiologiques chez tous les malades sauf un, du groupe III, où ils sont légèrement abaissés. Les examens par électrophorèses sur papier ont par contre révélé une inversion du rapport albumine/globuline dans 75 % des cas examinés du premier groupe, 86 % du deuxième, 100 % du troisième et 80 % du quatrième. Il n'y a pas d'augmentation préférentielle d'une sorte de globuline.

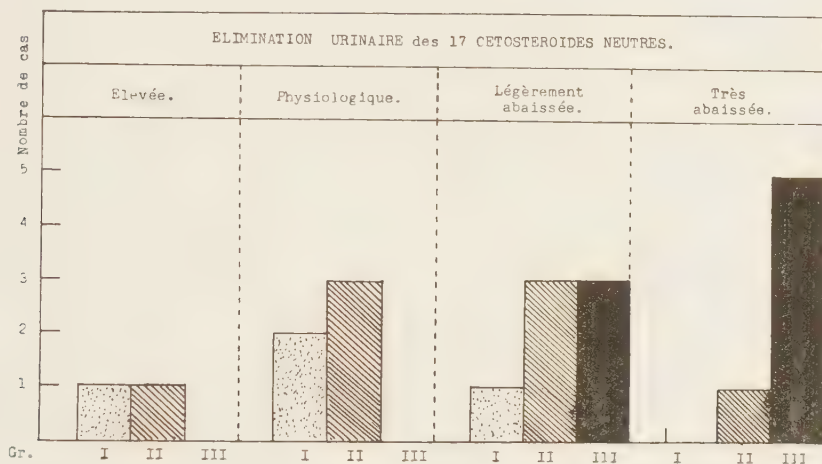


Fig. 1 — Répartition des malades des 3 premiers groupes en fonction des valeurs de 17 céstostéroïdes urinaires.

Gr. I Psychoses maniaco-dépressives (pointillé).

Gr. II Mélancolies récidivantes (hachuré).

Gr. III Syndromes de Cotard (noir).

On peut penser que si la malnutrition était à l'origine de cette dysprotéïnémie, les protides totaux seraient abaissés. D'autre part des contrôles ont montré que pour tous ces malades les apports caloriques quotidiens étaient suffisants. L'interprétation de ce changement est assez délicate, peut-être faut-il y voir une modification analogue à celle observée au cours du vieillissement (NÖCKER). Le fait que le pour cent des inversions s'élève de la même manière que l'âge moyen des trois premiers groupes vient encore à l'appui de cette hypothèse.

Métabolites urinaires de la cortico-surrénale :

1° 17-cétostéroïdes. — La figure 1 reflète la répartition des malades de chacun des groupes dans les colonnes des va-

leurs élevées, physiologiques, légèrement et très abaissées de 17-cétostéroïdes. Tandis que les maniaco-dépressifs du premier groupe se répartissent autour des valeurs physiologiques, les mélancolies récidivantes (groupe II) se répartissent autour d'une valeur qui serait physiologique-basse. Les syndromes de Cotard du troisième groupe se situent tous à droite dans le graphique, dans les valeurs légèrement et très abaissées. Enfin la répartition pour les mélancolies du quatrième groupe est tout à fait hétérogène.

2^o et 3^o Les mêmes constatations ont été faites pour les 3-phastéroïdes, et pour les corticoïdes.

Le seul groupe où les résultats trouvés sont globalement pathologiques est celui des syndromes de Cotard. Dans ce troisième groupe, les valeurs de métabolites urinaires de la cortico-surrénale sont nettement abaissées, et cela bien que l'on ait tenu compte de l'âge des malades, à la lumière des travaux récents. C'est également le groupe où la plus grande majorité des malades a été atteinte après l'âge de 50 ans, et où le pourcentage de rémissions temporaires des symptômes est le plus faible, et de loin. Il y a là une indication pronostic, des valeurs basses de 17-cétostéroïdes faisant craindre une évolution sans rémission. Des dosages répétés au cours des années permettraient de vérifier cette hypothèse.

Si l'on élimine, pour les raisons décrites plus haut, l'hyponutrition et le facteur âge, on peut supposer qu'il existe chez ces malades une hypofonction cortico-surrénale primitive. C'est pour contrôler cette hypothèse que les tests de Thorn à l'A.C.T.H. ont été pratiqués. La réponse est sans équivoque, tous les malades de tous les groupes soumis aux tests ont bien réagi, par une nette augmentation de l'excrétion des métabolites de la cortico-surrénale, et cela quels qu'aient été leurs taux d'excrétions antérieures. Dans le groupe à excrétion particulièrement faible des Cotard, 7 des 8 malades ont été testés, ils ont réagi de façon spectaculaire. La pauvreté habituelle du fonctionnement cortico-surrénal chez ces patients n'est donc pas à rechercher dans une insuffisance primitive du cortex surrénal.

Pour autant que l'on puisse comparer avec les autres auteurs (les méthodes d'examen et les critères dans le choix des malades n'étant pas tout à fait semblables), ces résultats sont en accord avec ceux de PINCUS et coll., de STJERN-

BERG, de CLEGHORN et coll. Par contre ils infirment ceux de HEMPHILL et REISS (1950) qui sur un groupe de 47 malades souffrant d'anxiété et de dépression en trouvent 41 chez lesquels l'injection d'A.C.T.H. n'entraîne pas une augmentation des 17-cétostéroïdes et 8 chez qui elle ne fait pas diminuer le nombre des éosinophiles sanguins.

Le test à l'épinéphrine, positif chez tous les malades examinés des 4 groupes, élimine une dysfonction hypophysaire comme cause de l'hyposécrétion surrénale (1). Nous avons dit cependant au chapitre 3 que ce test est très discuté actuellement.

Ces résultats laissent donc penser que les malades du troisième groupe (Cotard) présentent une dysfonction cérébrale qui entraîne entre autres choses, une hyposécrétion cortico-surrénale, très probablement par l'intermédiaire de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Des méthodes de laboratoire plus perfectionnées que celles dont nous disposons actuellement permettront bientôt, je l'espère, de compléter nos connaissances sur les rapports entre le syndrome mélancolie et l'équilibre humoral et hormonal de ces malades si intéressants.

RÉSUMÉ

Chez des malades hospitalisés en clinique psychiatrique en raison des symptômes de dépression qu'ils ont présentés, des dosages des métabolites urinaires de la cortico-surrénale ont permis d'étudier le comportement de cette glande.

Les malades examinés ont été répartis en quatre groupes : I. Psychoses maniaco-dépressives, phase dépressive ; II. Mélancolies récidivantes ; III. Syndromes de Cotard ; IV. Mélancolies compliquées.

Une étude bibliographique des travaux récents précède les descriptions des techniques de laboratoire utilisées.

(1) Voir aussi les expériences de HARRIS (1954) qui a pu supprimer chez le lapin les réactions cortico-surrénales aux agressions émotionnelles en sectionnant la tige pituitaire.

Pour chaque groupe les résultats de laboratoire suivent l'énumération des symptômes cliniques principaux.

De la discussion des résultats, il ressort principalement :

1^o Que la majorité des malades de tous les groupes présentent une inversion du rapport albumine/globuline sérique. Changement peut-être analogue à celui observé au cours du vieillissement ;

2^o Que les valeurs des métabolites urinaires de la cortico-surrénale oscillent autour de la normale pour le premier groupe, autour d'une valeur normale-basse pour le deuxième. Par contre, le troisième groupe (Cotard) a des valeurs nettement abaissées. Elles sont disparates dans le quatrième.

3^o Que les tests de Thorn à l'A.C.T.H. ont été suivis d'une augmentation de l'excrétion des cortico-surrénales et d'une chute des éosinophiles sanguins. Les valeurs basses des métabolites cortico-surrénaux du groupe III ne traduisent donc pas une hypofonction primitive des surrénales. L'origine de cette hypofonction est discutée.

4^o Que des valeurs basses de métabolites cortico-surrénaux ont une valeur pronostic fâcheuse, faisant craindre une évolution sans rémission.

LISTE DES AUTEURS CITÉS

- ALTSCHULE (M.), ALTSCHULE (L.), TILLOTSON (K.). — Changes in leucocytes of blood in man after electrically induced convulsions. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1949, **62**,. 624.
- ALTSCHULE (M.), ASCOLI (I.), TILLOTSON (K.). — Extracellular fluid and plasma volumes in depressed patients given shock therapy. *Arch. Neur. and Psych.*, 1949, **62**, 618-623.
- ALTSCHULE (M.), TILLOTSON (K.). — Effect of electroconvulsive therapy on water metabolism in psychotic patients. *Am. Journ. Psych.*, 1949, **105**, 829.
- BERNARD-GRIFFITHS (C.) & CARRIER (A.). — Taux du cholestérol chez le vieillard. *Presse Med.*, 25 septembre 1954, **62**, 1280.
- BLEULER (M.). — Endokrinologische Psychiatrie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954.

- BORTH (R.), LINDER (A.), RIONDEL (A.). — Urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in healthy subjects in relation to sex, age, body weight and height. *Acta Endocrinologica* (sous presse).
- BRUN (G.). — Changes in the lipid contents of serum in patients with manic-depressive psychosis. E. Munksgaard, Copenhagen, 1940.
- BRUN (R.). — La sécrétion sudorale et la sécrétion sébacée. *Arch. des Sc.* Genève, 1954, **7**, 243.
- BRYSON (R.), MARTIN (D.). — 17 ketosteroids excretion in a case of manic-depressive psychosis. *Lancet*, 1954, **267**, 365.
- CLEGHORN (R.). — Alterations in psychological states by therapeutic increase in adrenal cortical hormones. Coll. on endocr. Ciba Found. Vol. III J. et A. Churchill London, 1952.
- CLEGHORN (R.), GRAHAM (B.), CAMPBELL (R.), RUBBEE (N.), ELLIOTT (F.), SAFFRAN (M.). — Anxiety states : their responses to A.C.T.H. and to isotonic saline. A.C.T.N. Conference, *Proc. first Clin.*, 1949, p. 561.
- CLEGHORN (R.), GRAHAM (B.), SAFFRAN (M.). — Proc. 2nd. Clin. A.C.T.H. Conf. Blakiston, Philadelphie, 1951.
- COTARD (Jules). — Du délire hypochondriaque dans une forme grave de la mélancolie anxieuse. Mémoire lu à la Sté Méd. Psych. le 28 juin 1880. *Ann. Méd. Psych.*, **2**, 1880.
- DAVENPORT (H.). — Metabolic action and fate of intravenously administered A.C.T.H. in man. *Jour. Clin. Endocr.*, 1949, **9**, 593.
- ENDERLIN (K.). — Nouvelles expériences sur la sécrétion sébacée. *Thèse*, Genève, 1954.
- FRAZER (R.), FORBES (A.), ALBRIGHT (F.), SULKOWITCH (H.), REIFENSTEIN (E.). — Coloric Assay of 17 ketosteroids in urine. *Journ. Clin. Endocr.*, 1941, **1**, 234.
- GARRONE (G.). — Examens endocriniens dans différentes démences. *Arch. Suis. Neur. Psych.*, 1955, **74**, 166-178.
- GEORGI (F.). — Pathogenese und Therapie des manisch-depressiven Irrenseins I Cholesterinstoffwechsel und innere Sekretion. *Fortsch. Neur. Psych. und Grenzge*, 1934, **6**, 634.
- GRASSMANN (W.), HANNING (K.). — Hoffe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1952, **290**, 27.
- HARRIS (G.). — Rapports entre les réactions de la thyroïde et de la cortico-surrénale au stress. Col. Ciba Found. The Human adrenal cortex. London, 1954.
- HELLER (A.L.) & SHYPLEY (R.A.). — Endocrine studies in aging. *Journ. Clin. endocr.*, 1951, **11**, 945.
- HEMPHILL (R.), REISS (M.). — *Jour. Ment. Science*, 1942, **248**, 88.
- HEMPHILL (R.), REISS (M.). — A.C.T.H. en psychiatrie. Premier congrès int. de psych. Paris, 1950.
- HOAGLAND (H.), MALAMUD (W.), KAUFMANN (J.), PINCUS (G.). — Changes in the electroencephalogram and the excretion of 17 ketosteroids accompanying electroshock therapy of agitated depression. *Psychosom. Med.*, 1946, **8**, 246.
- Mc INTOSY (H.), HOLMES (C.). — The intravenous use of A.C.T.H. *Can. M.A.J.*, 1951, **65**, 33-35.

- KOBBERNAGEL (F.), VESTERGAARD (P.), FAURBYE (A.). — Treatment of psychosis with A.C.T.H. *Acta endocr. Kbh.*, 1953, **13**, 162.
- KOVALEWSKI (K.), RUTMAN (S.), CEBULA (W.). — Essai d'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale de sujets âgés par le test de Robinson et le dosage des 17 céstéroïdes urinaires. *Acta clin. belg.*, 1949, **4**, 532.
- LANDAU (R.), KNOLTON (K.), ANDERSON (D.), BRANDT (M.), KENYON (A.). — The effect of starvation on urinary 17 ketosteroids excretion. *Jour. Clin. Endocr.*, 1948, **8**, 133.
- LINGJAERDE (O.). — Fonctions de l'adrénocortex chez les malades mentaux (Binyrebarkens Gunksjon hos sinnssyke). *Nord Med. J.*, 1953, **50**, 1442.
- LONG (C.). — Recent studies on function of adrenal cortex. *Bull. New-York Acad. Med.*, 1947, **23**, 260-282.
- MANDEL (W.), SINGER (M.), GUDMUNDSON (H.), WEISTER (L.), MODERN. — Intravenously use of pituitary adreno-corticotrophic hormone. *J.A.M. A.*, 1951, **156**, 546-551.
- MARTIN (J.), PATTEE (C.). — The effect of intravenous A.C.T.H., with and without epinephrine. *Jour. Clin. Endocr.*, 1953, **13**, 73.
- MIKKELSON (W.), HUTCHENS (T.). — Lymphopenic following electrically induced convulsions in male psychotic patients. *Endocrinology*, 1948 **42**, 394.
- PARSON (E.), GILDEA (E.), RONZONI (E.), HULBERT (S.). — Comparative lymphocytic and biochemical responses of patients with schizophrenia and affective disorders to electroshock, insulin-shock and epinephrine. *Am. Jour. Psych.*, 1949, **105**, 573.
- PINCUS (G.), HOAGLAND (H.), FREEMAN (H.), ELMADJIAN (F.), ROMANOFF (L.). — A Study of pituitary-adrenocortical function in normal and psychotic men. *Psychosom. Med.*, 1949, **11**, 74.
- NÖCKER. — Symposium de gérontologie. Bâle, 4-7 avril 1956.
- RECANT (L.), HUME (D.), FORSHAM (P.), THORN (G.). — Studies on the effect of epinephrine on the pituitary adrenocortical system. *Jour. Clin. endocr.*, 1950, **10**, 187-229.
- REISS (M.). — Untersuchungen über psycho-endocrinologie. *Arch. Suis. Neur. et Psych.*, 1953, **71**, 336.
- ROME (H.), BRACELAND (F.). — *Proc. Mayo Clin.*, 1950, **25**, 495.
- RONZONI (E.), TRUFANT — The biology of mental health and disease. N.Y., p. 600, 1592. Cité d'après KOBBERNAGEL.
- SAYERS (G.), BURNS (T.), TYLER (F.), JAGER (B.), SCHWARTZ (T.), SMITH (E.), SAMUELS (L.). — Metabolic actions and fate of intravenously administred adrenocorticotrophic hormone in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 593.
- SOUKHANOFF (S.), GANNOICHKINE (P.). — Etude sur la mélancolie. *Ann. Med. Psych.*, 1903, p. 213.
- SMITH (S.). — Organic syndromes presenting as involutional melancholia. *Brit. Med. Jour.*, 1954, **274**, 4882.
- SPIES (T.), STONE (R.), DREIGEN (S.), MORLON (B.). — Further studies with A.C.T.H. *South Med. J.*, 1949, **49**, 991.
- STJERNBERG. — Results of treatments with A.C.T.H. and Cortisone in depressed patients. *Acta psychiatrica*, 1953, sup. **80**, 116-121.

- THOMAS (H.) and Mc. GAVACK. — Endocrine Patterns during aging. *Annals of Int. Med.*, 1951, **35**, 961.
- THORN (G.), GOETZ (F.), STREETEN (D.), DINGMAN (J.), ARONS (W.). — Use of intravenous A.C.T.H. in clinical practice. *J. Clin. Endocr.*, 1953, **13**, 604.
- VENNING (E.H.) et BROWNE (J.S.L.). — Excretion of glycogénic corticoids and of 17 Ketosteroids in various endocrine and other disorders. *J. Clin. Endocrinol.*, 1947, **7**, 79.
- VOLDET (G.), GARRONE (G.), SCHIFFERLI (P.). — Le test de Quick à l'acide hippurique et les épreuves protidiques sériques aspécifiques dans quelques psychoses. *Jour. Suis. Med.*, 1953, **83**, 427.
-

